

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya (American Diabetes Association, 2014). Estimasi terakhir International Diabetes Federation (IDF), terdapat 382 juta orang yang hidup dengan diabetes di dunia pada tahun 2013. Pada tahun 2035 jumlah tersebut diperkirakan akan meningkat menjadi 592 juta orang. Diperkirakan dari 382 juta orang tersebut, 175 juta di antaranya belum terdiagnosis, sehingga terancam berkembang progresif menjadi komplikasi tanpa disadari dan tanpa pencegahan (Kemenkes RI, 2014).

Terapi diabetes dapat menggunakan insulin atau obat oral untuk mengontrol kadar gula darah pasien. Pada penderita diabetes melitus penggunaan obat tersebut memberikan respon yang baik tetapi masih menimbulkan efek samping seperti hipoglikemia, anemia, gangguan absorpsi vitamin B, dan gangguan pencernaan (Goodman dan Gilman, 2007). Selain dengan menggunakan obat-obatan sintetik, penggunaan bahan alam dapat menunjang terapi pada pasien diabetes melitus. Salah satu kelebihan bahan alam yaitu dapat mengurangi efek samping yang ditimbulkan dari penggunaan obat-obatan sintetik. Berbagai macam bahan alam yang bisa digunakan sebagai obat untuk diabetes melitus, di antaranya adalah sambiloto (*Andrographis paniculata*) dan daun salam (*Syzygium polyanthum*). Widjajakusuma dkk. (2011) telah melakukan penelitian tentang efek antidiabetes dan toksisitas kombinasi ekstrak sambiloto (*Andrographis paniculata*) dan daun salam (*Syzygium polyanthum*). Pada

penelitian tersebut ditunjukkan bahwa kombinasi antara ekstrak air sambiloto dengan ekstrak air daun salam pada perbandingan 6 : 1 memberikan aktivitas yang sama dengan metformin HCl dan dari hasil uji histopatologi menunjukkan kerusakan parsial yang paling minimum pada pankreas tikus putih. Penelitian tersebut dilanjutkan dengan uji toksisitas akut dan subkronis untuk menjamin keamanan penggunaan kombinasi ekstrak tersebut sebagai antidiabetes. Hasil dari uji toksisitas akut dengan dosis tunggal 1000 mg/kg BB tidak menunjukkan efek toksik maupun kematian pada hewan coba. Demikian pula hasil uji toksisitas subkronis dengan dosis 200 mg/kg BB dan 1000 mg/kg BB selama 90 hari dan kelompok 1000 mg/kg BB selama 118 hari menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol dalam pertambahan berat badan, berat organ dalam vital dan nilai kimia darah (Widjajakusuma dkk., 2011).

Penelitian Widjajakusuma tersebut dilanjutkan oleh Hendriati dkk. (2011) yaitu membuat tablet herbal yang berisi kombinasi ekstrak sambiloto dan daun salam (6:1) melalui metode optimasi desain faktorial dengan parameter optimasi yaitu kekerasan, waktu hancur, dan kerapuhan tablet. Penelitian tersebut memiliki tujuan untuk mencari optimasi kadar PVP K-30 sebagai pengikat dan krospovidon sebagai disintegran pada tablet sambiloto-salam. Dari hasil penelitian tersebut Hendriati dkk. (2011) mendapatkan formula optimum yang mengandung PVP 4,45% dan krospovidon 4,45% yang diprediksikan akan menghasilkan kekerasan tablet 6,6 kgf, waktu hancur 6,6 menit, dan kerapuhan 0,15%.

Manfaat kombinasi ekstrak sambiloto dan daun salam dalam pengobatan diabetes melitus dari hasil formula tablet tersebut diujicobakan pada pasien penderita diabetes (Widjajakusuma dkk. 2013). Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien yang diberi metformin HCl (850 mg, 2 x sehari)

dan tablet ekstrak kombinasi (450 mg, 2 x sehari) tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna pada penurunan kadar gula darah dan HbA1c dengan kelompok yang diberi metformin HCl (850 mg, 2 x sehari) dan tablet plasebo (450 mg, 2 x sehari), tetapi dari kedua kelompok pasien tersebut diperoleh perbedaan yang bermakna pada pengujian parameter SGPT. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak kombinasi sambiloto dan daun salam dapat bermanfaat sebagai hepatoprotektor.

Hasil yang didapatkan dari penelitian mengenai manfaat dari kombinasi ekstrak sambiloto dan daun salam di atas telah didaftarkan untuk mendapatkan paten oleh Widjajakusuma dkk pada tahun 2012. Langkah selanjutnya maka perlu dilakukan pendaftaran paten untuk tablet kombinasi ekstrak sambiloto dan daun salam sehingga dapat digunakan untuk kombinasi pengobatan diabetes mellitus sebagai hepatoprotektor.

Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor: 246/Menkes/Per/V/1990 menyatakan bahwa obat tradisional tidak boleh ditambahkan bahan kimia obat (BKO). Hal tersebut ditunjukkan pada pasal 39 ayat 1 poin a, yang berbunyi, "Industri Obat Tradisional atau Industri Kecil Obat Tradisional dilarang memproduksi segala jenis obat tradisional yang mengandung bahan kimia hasil isolasi atau sintetis yang berkhasiat obat".

Pada akhir tahun 2015 ada sebanyak 54 produk obat tradisional ditarik dari peredaran oleh Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM). Produk-produk tersebut mengandung bahan kimia obat termasuk untuk pengobatan diabetes yang bisa memicu efek samping berbahaya jika dikonsumsi sembarangan. Hal ini dilihat sebagai peluang oleh pelaku usaha "nakal" yang melakukan pencampuran Bahan Kimia Obat ke dalam obat tradisional untuk diedarkan di pasaran yang berpikiran akan keuntungan yang besar (Badan POM, 2014). Pemberantasan Obat Tradisional (OT) dan

Suplemen Kesehatan (SK) mengandung Bahan Kimia Obat (BKO) terus dilakukan Badan POM. Badan POM kembali mengumumkan daftar OT mengandung BKO pada November 2015 yaitu terdapat 54 OT mengandung BKO, di mana 47 di antaranya merupakan OT tanpa nomor izin edar/ilegal (Badan POM, 2015).

Mengacu pada banyaknya obat tradisional yang ditambahkan bahan kimia obat maka apabila tablet ekstrak kombinasi sambiloto dan daun salam yang didaftarkan paten oleh Widjajakusuma tersebut akan diproduksi dan dijual di masyarakat, ada kemungkinan akan terjadi pemalsuan atau muncul produk tablet serupa yang bisa ditambah dengan bahan kimia obat yang berkhasiat untuk menurunkan kadar gula darah. Dari hasil pengawasan Badan POM tahun 2014, ada produk jamu yang ditujukan untuk pengobatan diabetes ternyata mengandung bahan kimia obat glibenklamid. Selain glibenklamid, obat diabetes yang sering digunakan adalah metformin HCl yang memiliki dosis 500 mg per tablet dan 850 mg per tablet serta ada juga sediaan kombinasi glibenklamid dan metformin HCl dengan dosis 1,25 mg glibenklamid dan 250 mg metformin HCl per tablet. Dengan alasan tersebut, diperlukan adanya metode yang mampu mendeteksi keberadaan bahan kimia obat metformin HCl dalam tablet herbal. Hal tersebut tidaklah mudah karena diperlukan suatu metode yang cukup selektif dan sensitif.

Penelitian untuk mendeteksi keberadaan metformin HCl, glibenklamida dan glikasida dalam jamu telah dikembangkan dengan menggunakan metode kromatografi lapis tipis (KLT) – Densitometri, penelitian ini menggunakan fase diam lempeng silika gel 60 F₂₅₄ dan fase gerak campuran isopropanol : kloroform : ammonia (11:7:2 % v/v). Panjang gelombang pengamatan yang digunakan adalah 231 nm. Nilai R_f yang dihasilkan metformin HCl adalah 0,15. Metode ini memiliki batas deteksi (LOD) 0,2086 µg dan batas kuantitasi (LOQ) 0,7183 µg untuk metformin

HCl (Sukarti dan Esar, 2011). Patwari *et al.* (2013) melakukan analisis terhadap metformin HCl, glimepiride, repaglinide, pioglitazone dan sitagliptin phosphate dalam sediaan farmasi secara *High Performance Thin Layer Chromatography* (HPTLC), penelitian ini menggunakan teknik dua fase gerak dan dua panjang gelombang, fase diam yang digunakan lempeng silika gel 60 F₂₅₄ dan fase geraknya campuran kloroform : metanol : Ammonia (9:1:0,2 v/v/v) dan dilanjut campuran kloroform : metanol : Ammonia (9:1,5:0,2 v/v/v). Panjang gelombang pengamatan yang digunakan untuk metformin HCl adalah 238 nm. Nilai R_f yang dihasilkan metformin HCl adalah 0,10. Metode ini memiliki batas deteksi (LOD) 23,12 µg/ml dan batas kuantitasi (LOQ) 70,07 µg/ml untuk metformin HCl.

Selain metode KLT ada juga metode lain yang dapat digunakan yaitu kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT). Penelitian yang dilakukan Arayne *et al.* (2006) menganalisis metformin HCl pada sediaan tablet menggunakan metode *reverse phase* (RP)-HPLC menunjukkan bahwa dengan fase gerak metanol : air (30:70 v/v) dengan *flow rate* 0,5 ml/min, diperoleh waktu retensi (R_t) metformin HCl yaitu 4,4 menit pada panjang gelombang 233 nm, dengan menunjukkan harga $r = 0,9995$, nilai batas deteksi (LOD) dan batas kuantitasi (LOQ) untuk metformin HCl yaitu masing masing 0,1 µg/ml dan 0,3 µg/ml. Biswas *et al.* (2012) melakukan analisis terhadap metformin HCl dan glibenklamid dalam sediaan farmasi secara *reverse phase* (RP)-HPLC dengan menggunakan fase gerak asetonitril : 0,1% buffer natrium dihidrogen fosfat pH 2,5 (50:50) dengan *flow rate* 1 ml/min, waktu retensi metformin HCl yaitu 2,709 menit. Data analisis regresi menunjukkan hubungan linier yang baik dengan harga $r = 0,999$, nilai batas deteksi (LOD) dan batas kuantitasi (LOQ) untuk metformin HCl yaitu masing masing 0,019 µg/mL dan 0,058 µg/mL. Neelima and Prasad (2014) melakukan analisis terhadap metformin HCl,

voglibose dan glimepiride dalam sediaan farmasi menggunakan metode gradien *reverse phase* (RP)-HPLC dengan menggunakan fase gerak 0,02 M buffer fosfat pH 2,5 (solven A) dan asetonitril (solven B) dengan *flow rate* 1 ml/min. waktu retensi metformin HCl yang diperoleh yaitu 2,423 menit. Data analisis regresi menunjukkan hubungan linier yang baik dengan harga $r = 0,999$, nilai batas deteksi (LOD) dan batas kuantitasi (LOQ) untuk metformin HCl yaitu masing masing 0,05 µg/mL dan 1,5 µg/mL.

Berdasarkan beberapa penelitian yang pernah dilakukan, diketahui bahwa metode KCKT memiliki nilai batas deteksi (LOD) dan batas kuantitasi (LOQ) terhadap metformin HCl yang lebih kecil dibandingkan dengan metode KLT, sehingga memiliki sensitivitas yang lebih tinggi. Selain itu metode KCKT pada umumnya memiliki daya pisah yang lebih baik dibandingkan metode KLT. Oleh karena itu pada penelitian ini untuk mendeteksi dan menetapkan kadar bahan kimia obat metformin HCl yang mungkin ditambahkan dalam sediaan tablet herbal kombinasi ekstrak *Andrographis paniculata* dan *Syzygium polyanthum* akan digunakan metode kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT).

1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat disusun permasalahan sebagai berikut :

- a. Apakah metode KCKT dapat digunakan untuk mendeteksi bahan kimia obat metformin HCl dalam sediaan tablet herbal kombinasi ekstrak *Andrographis paniculata* dan *Syzygium polyanthum*, dan berapa nilai batas deteksinya?
- b. Apakah metode KCKT dapat digunakan untuk penetapan kadar bahan kimia obat metformin HCl dalam tablet herbal kombinasi

ekstrak *Andrographis paniculata* dan *Syzygium polyanthum*, dan berapa batas kuantitasnya?

1.3. Tujuan Penelitian

- a. Untuk melakukan validasi metode analisis KCKT dalam mendeteksi dan menentukan nilai batas deteksi bahan kimia obat metformin HCl dalam sediaan tablet herbal kombinasi ekstrak *Andrographis paniculata* dan *Syzygium polyanthum*.
- b. Untuk melakukan validasi metode analisis KCKT dalam menetapkan kadar dan menentukan batas kuantitasi bahan kimia obat metformin HCl dalam tablet herbal kombinasi ekstrak *Andrographis paniculata* dan *Syzygium polyanthum*.

1.4. Hipotesis penelitian

- a. Metode KCKT dapat digunakan untuk mendeteksi bahan kimia obat metformin HCl dalam sediaan tablet herbal ekstrak sambiloto dan daun salam, dan dapat ditentukan berapa nilai batas deteksinya.
- b. Metode KCKT dapat digunakan untuk penetapan kadar bahan kimia obat metformin HCl dalam sediaan tablet herbal ekstrak sambiloto dan daun salam, dan dapat ditentukan berapa nilai batas kuantitasnya

1.5. Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini diharapkan memperoleh metode KCKT yang dapat digunakan untuk mendeteksi dan menetapkan kadar bahan kimia obat metformin HCl dalam tablet herbal kombinasi ekstrak *Andrographis*

paniculata dan *Syzygium polyanthum* dengan validitas yang baik sehingga dapat menunjang penetapan analisis secara rutin.